

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Н.О. Єфімова

Дніпропетровська державна медична академія

кафедра сімейної медицини ФПО

(зав. каф. д.мед.н., І.Л. Височина)

Ключові слова: *ендотеліальна дисфункція, ендотелій, вазоактивні речовини*

Key words: *endothelial dysfunction, endothelium, vasoactive substances*

Резюме. В статье приведены данные о функции эндотелия, эндотелиальной дисфункции и роли в патогенезе ряда заболеваний.

Summary. The article presents data of endothelial function, endothelial disfunction and the role of several diseases in the pathogenesis.

Ключевая роль эндотелия в патогенезе ряда заболеваний широко представлена в исследованиях последних лет [1,6]. Эндотелий по праву называют самой большой эндокринной железой организма. В привычном человеческому сознанию виде эндотелий представляет собой орган массой 1,5–1,8 кг или монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км; площадь поверхности эндотелия составляет около 600 м². Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сосуды, вырабатывает огромное количество биологически активных веществ, поэтому в настоящее время эндотелий рассматривают как гигантский паракринный орган [5, 9].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), простагландин E₂, брадикинин, простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин F_{2α}, лейкотриены C₄, D₄, тромбоксан A₂), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [5, 8]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит важная роль в

развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [6, 9].

Эндотелий поддерживает гомеостаз, сохраняя динамическое равновесие процессов: 1) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); 2) анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); 3) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); 4) процессов гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). Выделяют 3 основных стимула, вызывающих гормональную реакцию эндотелиальной клетки: 1) изменение скорости кровотока; 2) тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин); 3) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин) [8].

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. NO синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой. Помимо вазодилатации, NO модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует пролиферацию ГМК [4, 8].

В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов расслабления. В норме небольшое количество NO постоянно выделяется для поддержания сосудов в состоянии дилатации. Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин. Брадикинин наряду с оксидом азота является основным медиатором вазодилатации [5]. В

интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток эндотелия и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [5].

К другим вазодилатирующим агентам, образующимся в эндотелии, относятся простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Считается, что действие этих факторов регулирует сосудистый тонус при снижении уровня NO [3, 9].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся ЭТ-1, серотонин, простаглицлин H_2 и тромбосан A_2 . Самый известный и изученный из эндотелинов — ЭТ-1 — представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3) может синтезироваться в ГМК сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах. Синтез ЭТ-1 стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, инсулином, интерлейкинами, клеточными факторами роста и др. К ингибиторам синтеза ЭТ-1 относят натрийуретические пептиды [1, 7]. ЭТ-1 активирует рецепторы на ГМК, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов.

ЭТ-1 оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен [5]. Эндотелин-1 оказывает антинатрийуретический эффект вследствие констрикции артерий клубочка почки, принимает участие в аутопаракринном контроле секреции альдостерона, адреномедулина и вазопрессина [8]. К другим вазоконстрикторным агентам относятся АТ II, тромбосан A_2 , простаглицлин $F_{2\alpha}$, непосредственно действующие на ГМК [6]. Установлено, что эндотелий является важным фактором регулирования коронарного сосудистого тонуса путем образования и высвобождения

вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO [3] и ЭТ-1 [9].

В последние годы публикуется много работ, посвященных роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.) и бронхолегочной систем (ХОЗЛ, хроническое легочное сердце и др) [2, 5, 6]. Проявления дисфункции эндотелия некоторые исследователи связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий [8]. Другие [6] — с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Основную роль в механизме развития ЭД играют окислительный стресс [4], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, АТII), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [4]. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление) происходит истощение функции эндотелия, и ответом на обычные стимулы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [1, 3, 8]. Кроме названных факторов ЭД вызывают: 1) гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; 2) артериальная гипертензия; 3) спазм сосудов; 4) гипергликемия и сахарный диабет; 5) курение; 6) частые стрессовые ситуации; 7) ишемия; 8) возраст [2, 7]. Однако основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови. Табакокурение подавляет выработку NO, повышает агрегацию тромбоцитов [9]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев формирования сердечно-сосудистой, бронхолегочной и др. заболеваний.

В профилактике эндотелиальной дисфункцией важное значение имеют здоровый образ жизни, в том числе рациональное питание (отказ от простых

углеводов, жиров животного происхождения), адекватная физическая нагрузка, прекращение курения и злоупотребления алкоголем [4, 7].

Список литературы

1. Абрагамович О.О., Файник А.Ф., Нечай О.В. та ін. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 4. — С. 81-87.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 1. — С. 22-25.
3. Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 26-29.
4. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматол. журн. — 2003. — № 4. — С. 3-11.
5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 101-106.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
7. Лутай М.І., Слободський В.А., Гавриленко Т.І. та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 4(42). — С. 105-108.
8. Khare A., Shetty S., Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 18. — P. 375-380.
9. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction // Clin. Science. — 2005. — Vol. 12. — P. 121-128.

References

1. Abragamovich O.O., Fajnik A.F., Nechaj O.V. [Mechanisms of endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of coronary heart disease] Ukr. kardiolog. zhurn. 2007; 4:81-87. Ukrainian.
2. Ageev F.T. [The role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular diseases] Serdechnaja nedostatochnost'. — 2003; 1:22-25. Russian.
3. Almazov V.A., Berkovich O.A., Sytnikova M.Ju. [Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease debut at different ages] Kardiologija. 2001; 41:26-29. Russian.
4. Bratus' V.V. [Nitric oxide as a regulator of the protective and homeostatic reactions] Ukr. revmatol. zhurn. — 2003; 4:3-11. Russian.
5. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Demidova A.L. [Endothelins and cardiovascular disease] Ukr. kardiolog. zhurn. — 2006; 1:101-106. Russian.
6. Korkushko O.V., Lishnevskaja V.Ju. [Endothelial dysfunction] Krovoobig ta gemostaz. — 2003; 2:4-15. Russian.
7. Lutaj M.I., Slobods'kij V.A., Gavrilenko T.I. [The concentration of endothelin-1 in blood plasma correlates with the severity of clinical manifestations stable exertional angina] Ukr. med. chasopis. 2004; 4:105-108. Ukrainian.
8. Khare A., Shetty S., Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. Atherosclerosis. 2005; 18: 375-380.
9. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction. Clin. Science. 2005;12: 121-128.